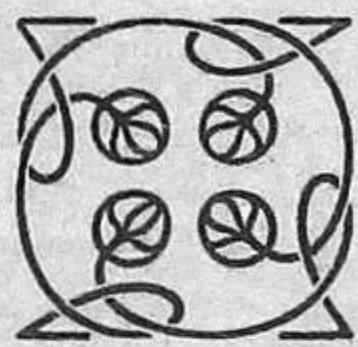
Clinica medica militarizzata della R. Università di Torino
diretta dal senatore Prof. C. Bozzolo

Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa
della R. Università di Siena, diretto dal Prof. F. Micheli

Prof. **F. MICHELI**, *maggiore medico*
Dott. Prof. **G. QUARELLI**, *capitano medico ass.*

Sulla vaccinazione simultanea antitifica ed anticolerica per via endovenosa

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Volume XL - 1916

TORINO
S. LATTES & C., Editori
Librai della Real Casa

1916

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XL. N. 4

Clinica medica militarizzata della R. Università di Torino
diretta dal senatore Prof. C. Bozzolo

Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa
della R. Università di Siena, diretto dal Prof. F. Micheli

Prof. **F. MICHELI**, *maggiore medico*
Dott. Prof. **G. QUARELLI**, *capitano medico ass.*

Sulla vaccinazione simultanea antitifica ed anticolerica per via endovenosa

La nozione da tempo ben acquisita in biologia sperimentale che l'organismo è capace di rispondere all'inoculazione contemporanea di parecchi antigeni colla produzione di tutta una serie di anticorpi specifici quanti sono gli antigeni inoculati, ha trovato una utile e brillante conferma nel campo delle vaccinazioni preventive contro le malattie da infezione.

Per quanto *F. Widal* (1), in un suo recente lavoro sulle vaccinazioni miste antitifiche e antiparatifiche, abbia rivendicato a se stesso (1897-98) la priorità della dimostrazione che l'iniezione simultanea o successiva nello stesso animale di due o più specie batteriche diverse è seguìta dal sovrapporsi delle agglutinine proprie a ciascuno dei germi introdotti, il merito dello studio esauriente e metodico di questo importante problema delle vaccinazioni combinate spetta senza dubbio al nostro Castellani. Il quale (2), dopo aver eseguito nell'Istituto di Kruse a Bonn (1901-02) delle interessanti ricerche sperimentali intese a dimostrare la possibilità

(1) Presse Médicale, n. 38, 1915.
(2) Zeitsch. f. Hygiene, Bd. 11, 1902.

della vaccinazione simultanea di fronte a tre specie batteriche differenti, ha in seguito, in una serie ininterrotta di indagini e lavori, preparato, studiato e largamente applicato all'uomo le più varie combinazioni di vaccini, consistenti essenzialmente nella sospensione in soluzione fisiologica fenicata di 2-3-5 microorganismi diversi.

Secondo risulta da un recente lavoro riassuntivo dell'autore (1), gli individui inoculati sottocute per 2-3 volte a distanza di una settimana con vaccini misti a base di 2-3-4 specie batteriche elaborano generalmente agglutinine per ognuna delle specie inoculate, in quantità non molto minore dei soggetti di controllo trattati nelle stesse condizioni coi rispettivi monovaccini.

Per ciò che riguarda i vaccini consistenti di più che quattro specie batteriche, alcuni, come ad esempio, il pentavaccino « peste+colera+tifo+paratifo A+paratifo B » sembrano dar buoni risultati, mentre per altri i risultati non sono soddisfacenti, per lo meno a giudicare dalla produzione di agglutinine, che non avviene che per alcuni microorganismi, non per tutti.

In complesso i polivaccini che *A. Castellani* ha trovato più utili e raccomandabili, anche nel campo della pratica, sono i seguenti:

tifo+paratifo A+paratifo B,
colera+peste,
tifo+paratifo A+paratifo B+micrococco Maltese,
tifo+paratifo A+paratifo B+colera.

Lo studio e l'applicazione dei vaccini combinati non ha peraltro avuto subito gran seguito, cosicchè, ove si tolgano le molteplici memorie di *Castellani* e dei suoi collaboratori e alcuni lavori di *Cummins* e *Cumming* (2) relativi ad un vaccino misto « tifo+paratifo A » e di Kabeshima (3), che ha esperimentato nella marina Giapponese le proprietà immunizzanti di un vaccino triplo « tifo+paratifo A+para-

---

(1) Sperimentale, n. 3, 1915.
(2) Citato da Widal.
(3) Centr. f. Bakt., O, Bd. 84, H. 3-4, 1914.

tifo B», la letteratura medica era prima della guerra attuale pressochè muta sull'argomento.

Non così oggi. L'immane conflitto europeo, coll'incombente minaccia di epidemie di varia specie e la necessità di fronteggiarle nel minor tempo e nel miglior modo consentiti dalle eccezionali condizioni create dallo stato di guerra, ha dato nuovo impulso agli studi sulle vaccinazioni miste e tutta una nuova fioritura di ricerche e di osservazioni s'è venuta formando, mentre le nostre indagini, su cui stiamo per riferire, erano già iniziate e in parte già comunicate (1).

Le ricordiamo brevemente.

K. E. Schmitz (2) ha sottoposto 5 persone ad una triplice iniezione sottocutanea di vaccino misto «tifo+colera» (metodo di *Pfeiffer* e *Kolle*), ottenendo dopo la 2ª e la 3ª iniezione alti valori agglutinanti e battericidi (in vitro) per entrambe le specie batteriche. *Porcelli Titone* (3) ha saggiato in 2 conigli e in uomo un tetravaccino tipo *Castellani* «tifo+paratifo A+ paratifo B+colera», ottenendo anch'egli (3 iniezioni sottocutanee, a distanza di una settimana l'una dall'altra) la comparsa di agglutinine specifiche e di proprietà battericide per tutte le specie di germi presso a poco nella stessa misura che per effetto delle corrispondenti vaccinazioni semplici. Lo stesso vaccino ha adoperato con buoni risultati, per ciò che riguarda la produzione di agglutinine, il maggiore medico di marina dr. *G. Conte* (4).

In seguito all'iniezione endovenosa ripetuta per due volte nei conigli di un vaccino misto «colera+tifo», preparato secondo il metodo di *Pfeiffer* e *Kolle*, *P. Danila* (5) ha raccolto per il colera valori di agglutinazione identici, per ciò che riguarda il titolo, la comparsa e la persistenza delle agglutinine nel sangue, a quelli forniti dal coniglio di controllo

---

(1) R. Accad. di Med. di Torino, 29 ottobre 1915, e Pensiero Medico, n. 45, 1915.
(2) Berl. klin. Woch., n. 22, 1915.
(3) Riforma Medica, n. 24, 1915 e n. 16, 1916.
(4) Annali di Medicina Navale e Coloniale, Luglio-Agosto 1915.
(5) C. R. de la Soc. de Biologie, t. 78, n. 14, 1915.

inoculato colla stessa dose di vaccino anticolerico semplice e per il tifo valori alquanto più deboli.

Non è escluso, naturalmente, dato l'esiguo numero di animali (due) posti in esperimento, che la minore attività spiegata dal vaccino antitifico nel processo della vaccinazione simultanea sia riferibile essenzialmente a differenze individuali di reazione.

Assai varî ed interessanti sono i risultati raccolti da *F. Widàl* nel lavoro già ricordato.

Dopo aver stabilito che le cavie inoculate sottocute per due volte con dosi adatte di un vaccino triplo « tifo+paratifo A+paratifo B » alla *Pfeiffer* e *Kolle* son capaci di resistere, 14-21 giorni dopo l'ultima iniezione, all'inoculazione endoperitoneale di 30 dosi mortali di « paratifo B », egli ha studiato nell'uomo, sottoposto in 3-4 volte alla vaccinazione sottocutanea con un vaccino doppio « tifo+paratifo B » o triplo « tifo+paratifo A+paratifo B », le modalità di comparsa e di sviluppo dei varî anticorpi: agglutinine, anticorpi di *Bordet-Gengou* e in qualche caso anche potere battericida in vitro (metodo di *Stern* e *Korte*).

In complesso le osservazioni di *Widal* dimostrano come i varî anticorpi proprii a ciascun antigene si sviluppino senza contrariarsi secondo il ritmo che loro è proprio.

Anche *C. Fulle* (1) ha sperimentato nei conigli e largamente nell'uomo (due, talora tre iniezioni sottocutanee) un vaccino « tifo+paratiio B », preparato nell'Istituto del professor *Lustig* con un procedimento affine a quello di *Castellani*, e con una serie di ricerche molto accurate ha stabilito che si producono agglutinine e batteriolisine per ognuna delle specie batteriche in quantità uguale a quelle dei controlli (vaccino semplice) pel tifo, in quantità un po' minori per il paratifo B.

Altre importanti indagini sperimentali sono dovute a *L. Merelli* (2), che ha studiato essenzialmente lo stato immunitario indotto nelle cavie da una triplice iniezione sottocu-

---

(1) Sperimentale, vol 69, n. 6, 1916.

(2) Pathologica, 15 ottobre 1915.

tanea di un tetravaccino alla *Castellani* « tifo+paratifo A+paratifo B+colera » e di un pentavaccino « tifo+paratifo A+paratifo B+colera+peste ».

L'esperimento ha dimostrato che realmente 4 o 5 vaccini possono destare in uno stesso organismo delle reazioni difensive specifiche, traducentisi nella perfetta resistenza degli animali alle singole infezioni sperimentali (2 dosi mortali), resistenza che si mantiene attiva anche a distanza di 3 mesi e mezzo dall'ultima iniezione.

Alla vaccinazione mista antitifica ed anticolerica si riferiscono, infine, le ricerche eseguite da *L. v. Liebermann* ed *Acel* (1) nei conigli e da *G. Seiffert* (2) nell'uomo (vaccino preparato secondo *Kolle;* 3 iniezioni sottocutanee). Anche qui la produzione dei varî anticorpi (agglutinine, potere battericida in vitro, anticorpi di *Bordet-Gengou,* batteriotropine) avviene per entrambi i due germi inoculati colle stesse modalità e presso a poco nella stessa misura che in seguito alle corrispondenti iniezioni semplici.

Il fondamento dottrinale e sperimentale delle vaccinazioni combinate non potrebbe adunque esser più promettente, nè più giustificata l'applicazione su larga scala di questo processo che ha il grande vantaggio, specie in periodi di guerra, di conferire in breve tempo a forti masse di uomini, cui le esigenze dei servizi non comportano una troppo prolungata immobilità, un certo grado di resistenza di fronte alle più comuni e minacciose malattie infettive.

In questi ultimi tempi la vaccinazione mista ha cominciato difatti a passare dal campo delle ricerche a quello delle applicazioni pratiche, iniziatesi anch'esse per opera specialmente di *Castellani* e dei suoi collaboratori *(Mendelson, Lurte),* che anche ultimamente hanno iniettato in Serbia, e con buoni risultati, molte migliaia di persone civili e militari col tetravaccino « tifo+paratifo A+paratifo B+colera » e col pentavaccino « tifo+paratifo A+paratifo B+colera+melitense » (3).

---

(1) Deut. med. Woch., n. 42, 1915.
(2) Münch. med. Woch, n. 47, 1915.
(3) The Journ. of Trop. Med., 1915 e Brit. Med. Journal, 1915-16.

E così da varie parti — e noi ricordiamo soltanto, per non citare che i più autorevoli, *H. Vincent* (1), *Landouzy* (2), *Chantemesse* (3), *Widal* e *Courmont* (4) in Francia, *Dreyer*, *Ainley Walker* e *Gibson* (5) in Inghilterra, *A. Lustig* (6) in Italia — si è propugnato e parzialmente già attuato l'uso, nelle rivaccinazioni e nuove vaccinazioni antitifiche, del trivaccino « tifo+paratifo A+paratifo B », come l'unico mezzo atto a realizzare la profilassi non solo contro il tifo, ma anche contro le infezioni da paratifo A e B, la cui frequenza fra le truppe belligeranti costituisce, com'è noto, una delle sorprese epidemiologiche più salienti della guerra attuale.

E ugualmente da varie parti, specie fra le truppe italiane ed austro-ungariche, si è iniziata, nell'anno testè decorso, la vaccinazione simultanea contro il tifo ed il colera.

*
* *

All'infuori di alcune rare ricerche sperimentali, tutte le indagini, le osservazioni e le applicazioni eseguite finora colle vaccinazioni combinate si riferiscono al metodo sottocutaneo.

Il vaccino misto viene inoculato cioè, come quello semplice, sottocute e l'iniezione ripetuta ugualmente, a intervalli di una settimana, per 2-3-4 volte. Col consenso e il valido aiuto del Sen. Prof. Bozzolo ci siamo proposti perciò, nella speranza di poter trarre anche dalle vaccinazioni combinate il massimo rendimento, di stabilire se e in qual misura la via endovenosa poteva essere applicata alla vaccinazione mista.

E, mentre sono in studio altre ricerche relative alla vaccinazione simultanea contro il tifo ed i paratifi, quelle che formano oggetto del presente lavoro riguardano l'inoculazione endovenosa e simultanea di vaccino antitifico ed anticolerico.

---

(1) Citato da Widal.
(2) Presse Médicale, 3 dec. 1914.
(3) Paris Médical, n. 18, 1915.
(4) Presse Médicale, n. 8, 1916.
(5) The Lancet, 1915.
(6) Rivista Ospedaliera, 1915.

Il momento era maturo per questo genere di indagini.

In una nota precedente, noi (1) abbiamo dimostrato difatti come un'unica iniezione endovenosa di vaccino secco anticolerico, preparato col metodo di *Loeffler*, alla dose di circa 1|15 di ansa normale, sia capace di suscitare nell'organismo umano una più regolare e più intensa produzione di agglutinine di quel che non facciano le iniezioni sottocutanee, anche ripetute, di dosi assai superiori di vibrioni colerici emulsionati in soluzione fisiologica ed uccisi in vario modo (etere, calore).

Risultati affatto corrispondenti hanno riferito nello stesso tempo e indipendentemente da noi *Moreschi* e *Marcorà* (2), i quali determinando, accanto al potere agglutinente, anche il potere batteriolitico del siero (metodo di *Pfeiffer*), hanno ottenuto valori assai elevati 8 giorni dopo l'iniezione endovenosa di una dose *òptimum* di vaccino anticolerico, preparato ugualmente secondo il metodo di *Loeffler*, mentre lo stesso vaccino introdotto sottocute, anche a più riprese e in dosi di gran lunga superiori, riusciva pressochè sfornito di azione antigena.

D'altra parte è ben noto ormai come, nel campo della vaccinazione antitifica, le ricerche di *Friedberger* e *Moreschi* (3), *Moreschi* e *Bosisio* (4), *Micheli* (5), *Sebastiani* e *Galassi* (6), *Cesa-Bianchi* (7) abbiano stabilito concordemente che dosi tenuissime di vaccino preparato secondo il metodo di *Loeffler*, oscillanti attorno ad 1|1000 di ansa normale, rappresentino, quando sieno inoculate nell'uomo per via endovenosa, pressochè l'*optimum* dell'antigene necessario alla produzione di agglutinine (e di batteriolisine), com'esse dieno luogo, in altre parole, ad una così pronta e vivace produzione di anticorpi,

---

(1) Pensiero Medico, n. 39, 1915.
(2) Pensiero Medico, n. 40, 1915.
(3) Deut. med. Woch., n. 49, 1906.
(4) Policlinico (M), n. 11, 1913.
(5) Atti della R. Accad. dei Fisiocritici, Siena, 1915.
(6) Archivio di Farmacologia sperimentale, vol. 19, 1915.
(7) Pensiero Medico, n, 40, 1915.

quale non è realizzabile nei comuni processi di vaccinazione che in seguito a 2-3 o più iniezioni sottocutanee di dosi enormemente superiori degli stessi bacilli.

Alla stregua dei criteri scientifici coi quali è possibile valutare preventivamente l'efficacia d'un vaccino o di un processo vaccinale, noi dovremo adunque concludere per la superiorità del metodo endovenoso su quello sottocutaneo, nei riguardi per lo meno delle vaccinazioni antitifiche ed anticoleriche, e rendere ragione con ciò dei nostri tentativi di utilizzare la stessa via nel campo delle vaccinazioni miste.

E la conclusione, malgrado le obbiezioni aprioristiche, le diffidenze e le preoccupazioni ingiustificate sorte attorno al metodo in discorso, non ci sembra priva di fondamento.

Il problema delle vaccinazioni preventive per via endovenosa, di cui fu pur dimostrata in maniera concorde l'assoluta innocuità e la relativa facilità d'esecuzione, sorpassato il periodo sperimentale non ha potuto ancora, è vero, esser studiato largamente, — e non per colpa nostra — nelle sue applicazioni e nei suoi risultati epidemiologici; ma in suo favore stanno tuttavia una serie non indifferente di indagini, le quali dimostrano in complesso, come abbiamo visto, che alle vaccinazioni antitifiche e anticoleriche così eseguite segue, in confronto della via sottocutanea, una produzione di anticorpi più rapida o più intensa.

La via endovenosa, in altri termini, avrebbe la proprietà di destare nell'organismo quell'*ictus immunisatorius*, onde trae origine la produzione di anticorpi, in maniera più vivace di quel che non faccia l'iniezione sottocutanea, la quale, importando un più lento assorbimento e forse una più o meno profonda scissione locale di vaccino, è indubbiamente meno atta a realizzare in circolo la concentrazione d'antigene necessaria e sufficiente all'*ictus immunisatorius*.

Inoltre, ad un *ictus* immunizzante più vivace, qual'è determinato della inoculazione endovenosa di vaccino antitifico o anticolerico, corrisponderebbe altresì, secondo ricerche ancora inedite di *A. Pieri* dell'Istituto di Patologia medica di Siena, una più durevole formazione e quindi una più lunga permanenza di anticorpi (agglutinine) in circolo.

Non è il caso di discutere in questo momento la grossa questione, che involge tutta la base dottrinale e sperimentale delle vaccinazioni preventive, sieno esse endovenose o sottocutanee, se e in quanto la misura delle reazioni specifiche nel siero dei vaccinati (agglutinine, batteriolisine) possa esprimere lo stato e il grado della raggiunta immunità.

Noi ci limitiamo, comunque, ad osservare che, se pur il complesso fenomeno immunitario non è tutto nelle sostanze immuni il cui eccesso è dimostrabile in circolo, non è in alcun modo giustificato di destituire interamente questi anticorpi di quell'importanza che la dottrina della sieroterapia ha loro assegnato, che anzi essi rappresentano ancora, per la maggior parte degli autori, malgrado le obbiezioni di *Metschnikoff* e di *Besdredka* (1), i fondamenti dell'immunità antitifica e anticolerica e che infine la più o meno rapida diminuzione o scomparsa delle agglutinine — e delle batteriolisine — dal sangue dei guariti di tifo e di colera, mentre l'immunità è per solito duratura, non infirma affatto il valore immunitario di queste reazioni, perchè l'immunità fondamentale è legata, com'è noto, agli anticorpi sessili e a quell'alterazione della potenzialità (Umstimmung) delle cellule deputate alle formazione degli anticorpi, che permane lungamente negli organismi vaccinati e si traduce nella proprietà di produrre rapidamente e in gran copia nuovi anticorpi in seguito all'azione anche di minimo stimolo specifico, per sè insufficiente.

E con ciò noi riteniamo che, allo stato attuale delle nostre cognizioni, la determinazione degli anticorpi circolanti resti tutt'ora il criterio obbiettivo più attendibile, in assenza del criterio epidemiologico, del valore dei vaccini e dei processi di vaccinazione.

Il che vale sopratutto, s'intende, per le batteriolisine, cui, tra le varie reazioni immunitarie conosciute spetta con maggiore fondamento, da oltre 20 anni (*Pfeiffer*), il significato di un importante elemento della difesa specifica dell'organismo,

---

(1) Acutamente dimostrate insufficienti da *Moreschi*, nella sua relazione sulla vaccinazione antitifica (*Atti del XXIII Congresso di medicina interna*, Roma 1913).

ma può valere, senza grave errore, per quanto in via indiretta, anche per altri anticorpi, in specie per le agglutinine, più generalmente, per ragioni di pratica attuabilità, utilizzate nella titolazione del potere immunizzante, sebbene ritenute d'ordinario inattive in vivo nella lotta contro le infezioni. Perchè le agglutinine, abbiano o no il valore di vere reazioni difensive, accompagnandosi abitualmente, per quanto non sempre in maniera esattamente parallela, ad altri anticorpi, le batteriolisine comprese, costituiscono appunto un'indice indiretto, sia pure approssimativo, delle reazioni immunitarie dell'organismo.

*
* *

Nei nostri saggi di vaccinazione mista e simultanea, noi ci siamo attenuti allo stesso tipo di vaccino secco, antitifico ed anticolerico, preparato secondo il metodo generale di *Loeffler* (inattivazione di un' ansa normale di patina batterica fresca uccisa col calore a 100° - 120°, previa perfetta essicazione nel vuoto), cui si riferiscono tutte le ricerche di vaccinazione per via endovenosa ricordate nelle pagine precedenti, come quello che, oltre ad essere fornito di ottime proprietà antigene, ci è parso prestarsi nel miglior modo, per la sua facile dosabilità e la pressochè indefinita costanza del suo titolo, all'introduzione nelle vene.

I due vaccini, emulsionati in soluzione fisiologica al momento dell'uso e diluiti colla medesima fino al titolo voluto, venivano mescolati a parti eguali e iniettati colle consuete modalità in una delle vene del gomito (volume complessivo del miscuglio 2 cmc.).

Sono stati così trattati una serie non indifferente di soggetti giovani, non oltre i 40 anni, in parte sani, in maggior parte convalescenti di affezioni lievi non febbrili o affetti da lievi manifestazioni funzionali.

Contemporaneamente e parallelamente a questi, altri soggetti sono stati sottoposti, nelle stesse condizioni, alla vaccinazione endovenosa semplice, sia con un vaccino antitifico, sia con vaccino anticolerico.

L'iniezione è sempre stata unica, ciò che, non toglie che

nella pratica delle vaccinazioni, una volta ottenuto un vivace *ictus* immunizzante, l'iniezione endovenosa possa esser seguita eventualmente da una vaccinazione sottocutanea.

L'esperienza delle vaccinazioni endovenose semplici ha dimostrato concordemente l'esattezza di una legge, praticamente e biologicamente assai importante, già stabilita da *Friedberger* e *Moreschi*, secondo la quale l'*optimum* dell'azione immunizzante, desunta dalla misura degli anticorpi, è legata ad una determinata quantità di antigene, che è minima pel vaccino antitifico e di parecchio più alta pel vaccino anticolerico.

Al disopra di questa dose gli effetti immunizzanti non sono migliori e soltanto si esagerano le manifestazioni tossiche.

Attraverso alle nostre ricerche (cfr. Tabella I), questa dose *optimum* può calcolarsi, pel vaccino antitifico da noi preparato, intorno a 1[1000 di ansa normale (1). È una dose in realtà alquanto superiore alla minima sufficiente ad un *optimum* di produzione di agglutinine, ma come tale adottata appunto per compensare possibili variazioni individuali di reazione.

TABELLA I.

Vaccinazioni Antitifiche.

N.	Indicazioni personali	Dosi di vaccino in frazioni di ansa	Titolo agglutinante
1.	B. Giacomo	1[1500	1 : 200
2.	F. Paolo	1[1500	1 : 400
3.	G. Angelo	1[1500	1 : 1000
4.	R. Giovanni	1[1000	1 : 200
5.	A. Luigi	1[1000	> 1 : 1000
6.	De O. Lorenzo	1[1000	1 : 1000
7.	M. Battista	1[1000	1 : 600
8.	B. Alfredo	1[1000	> 1 : 1000
9.	P. Italia	1[1000	1 : 400
10.	T. Luisa	1[1000	1 : 400
11.	B. Prinetta	1[1000	1 : 600
12.	P. Adamo	1[1000	> 1 : 1000
13.	S. Nicola	1[500	1 : 1000

(1) La nostra ansata di patina batterica è riuscita, alla pesata, alquanto superiore a quella normale (2 mgr.): il residuo secco della nostra ansata corrisponde difatti in peso a circa 1 mgr.

Pel nostro vaccino anticolerico, la stessa dose si aggira, secondo risulta da osservazioni già pubblicate e da altre posteriori, raccolte nella tabella II, fra 1[15 e 1[10 di ansa normale.

TABELLA II (1).

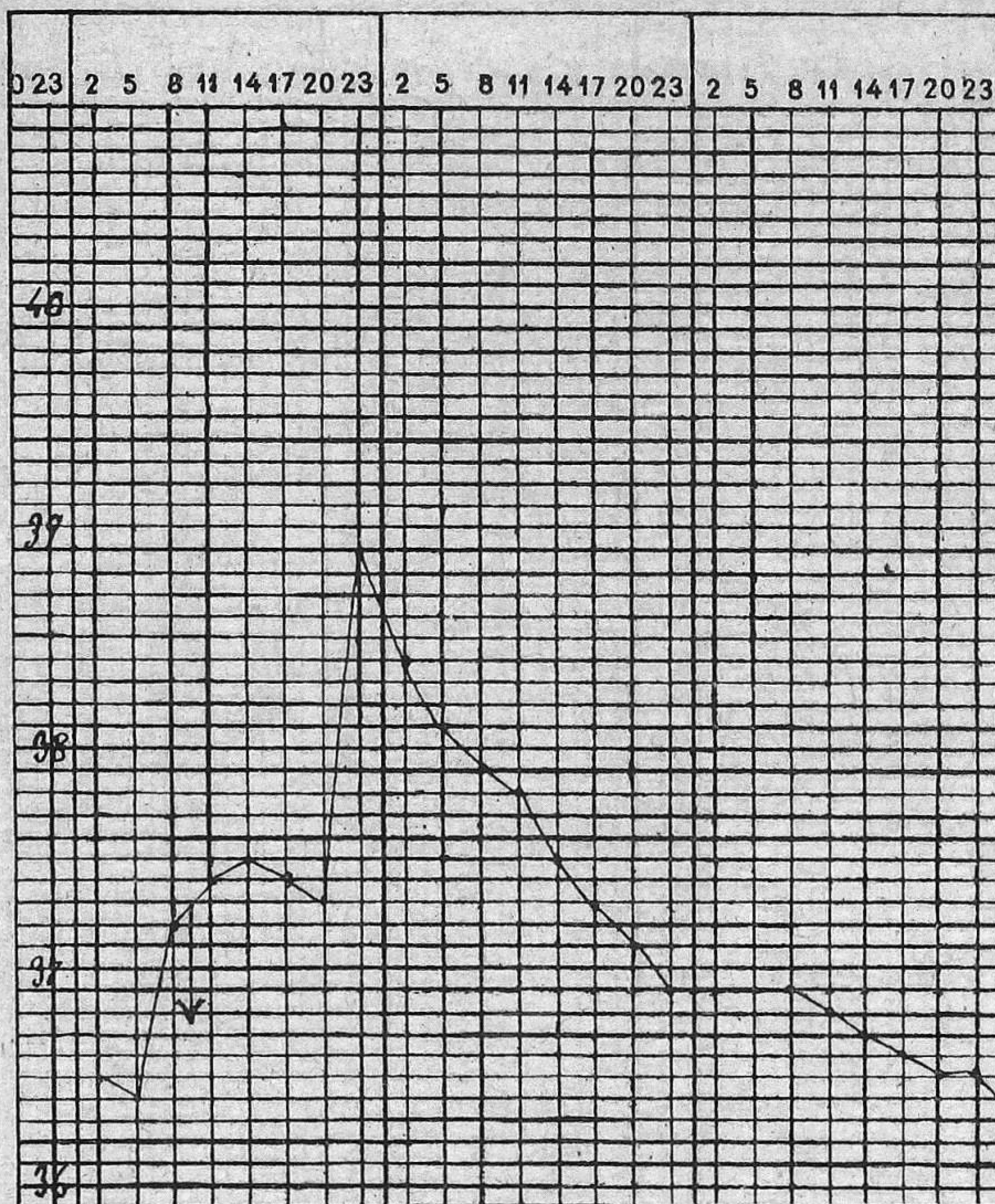
Vaccinazioni Anticoleriche.

N.	Indicazioni personali	Dosi di vaccino in frazioni di ansa	Titolo agglutinante
1.	B. Paolo	1[25	1 : 100
2.	R. Davide	1[25	1 : 400
3.	B. Umberto	1[15	1 : 800
4.	A. Pietro	1[15	1 : 600
5.	T. Gentile	1[15	1 : 400
6.	T. Angelo	1[15	1 : 100
7.	M. Violante	1[15	1 : 600
8.	R. Michele	1[15	1 : 1000
9.	R. Artemio	1[15	1 : 200
10.	S. Caterina	1[15	1 : 1000
11.	D. Carlo	1[10	1 : 1000
12.	M. Mario	1[10	1 : 600
13.	G. Silvio	1[7.5	1 : 600
14.	S. Luigi	1[7.5	1 : 1000

Per essere attiva, la vaccinazione mista, importava dunque l'iniezione contemporanea nelle vene delle dosi *optimum* di vaccino antitifico e anticolerico e a questo risultato noi siamo giunti felicemente, per quanto non senza titubanze, dopo una serie di tentativi preliminari in cui la dose normale, diremo così, di un vaccino era associata a dosi sub-normali e progressivamente crescenti dell'altro.

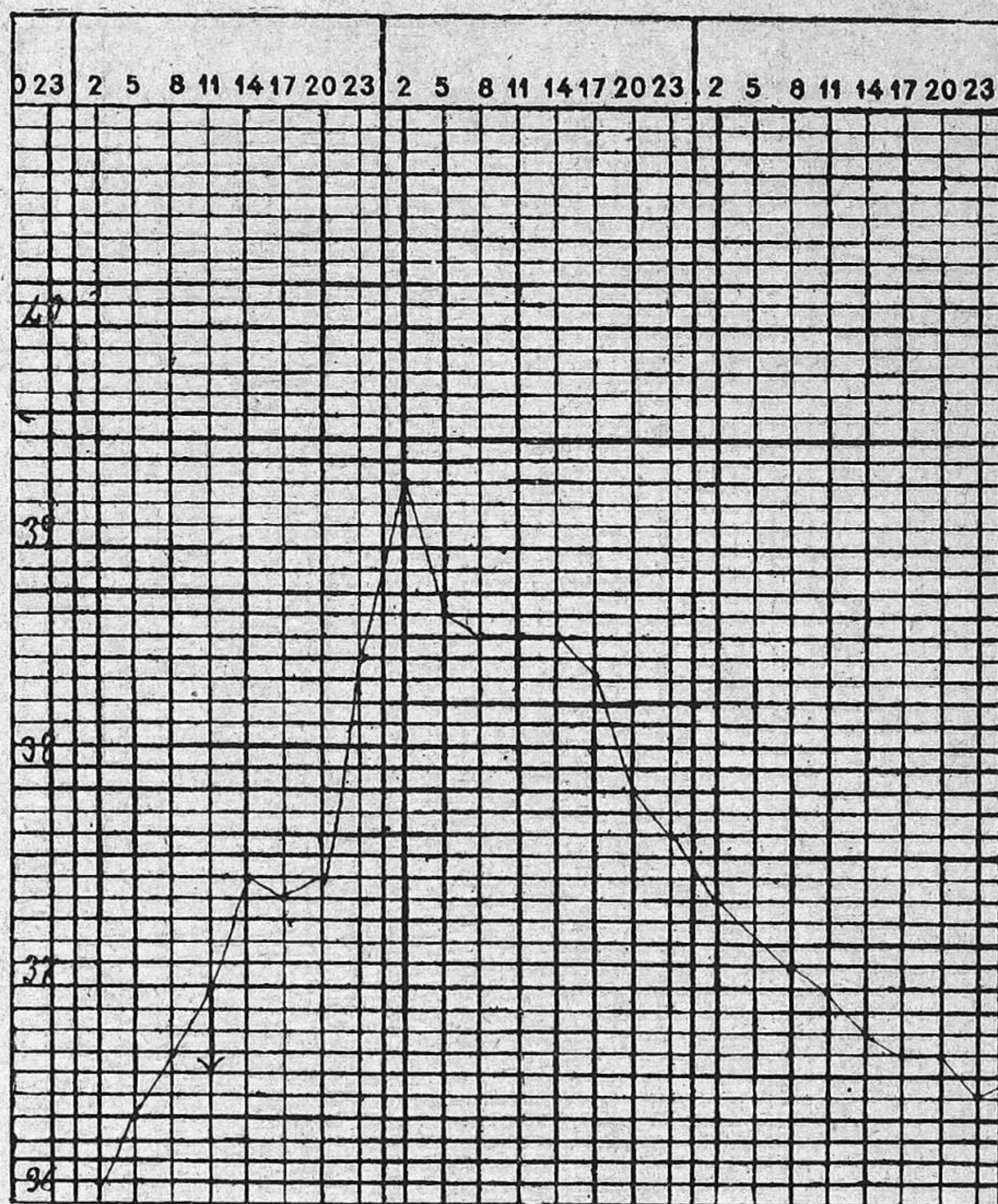
Queste esitazioni, che ci hanno condotto, come vedremo, al rilievo di un fenomeno biologico non privo d'interesse, erano giustificate dal dubbio del possibile sovrapporsi nell'organismo dell'azione tossica propria a ciascun vaccino con effetto di manifestazioni tossico-pirogene troppo intense,

---

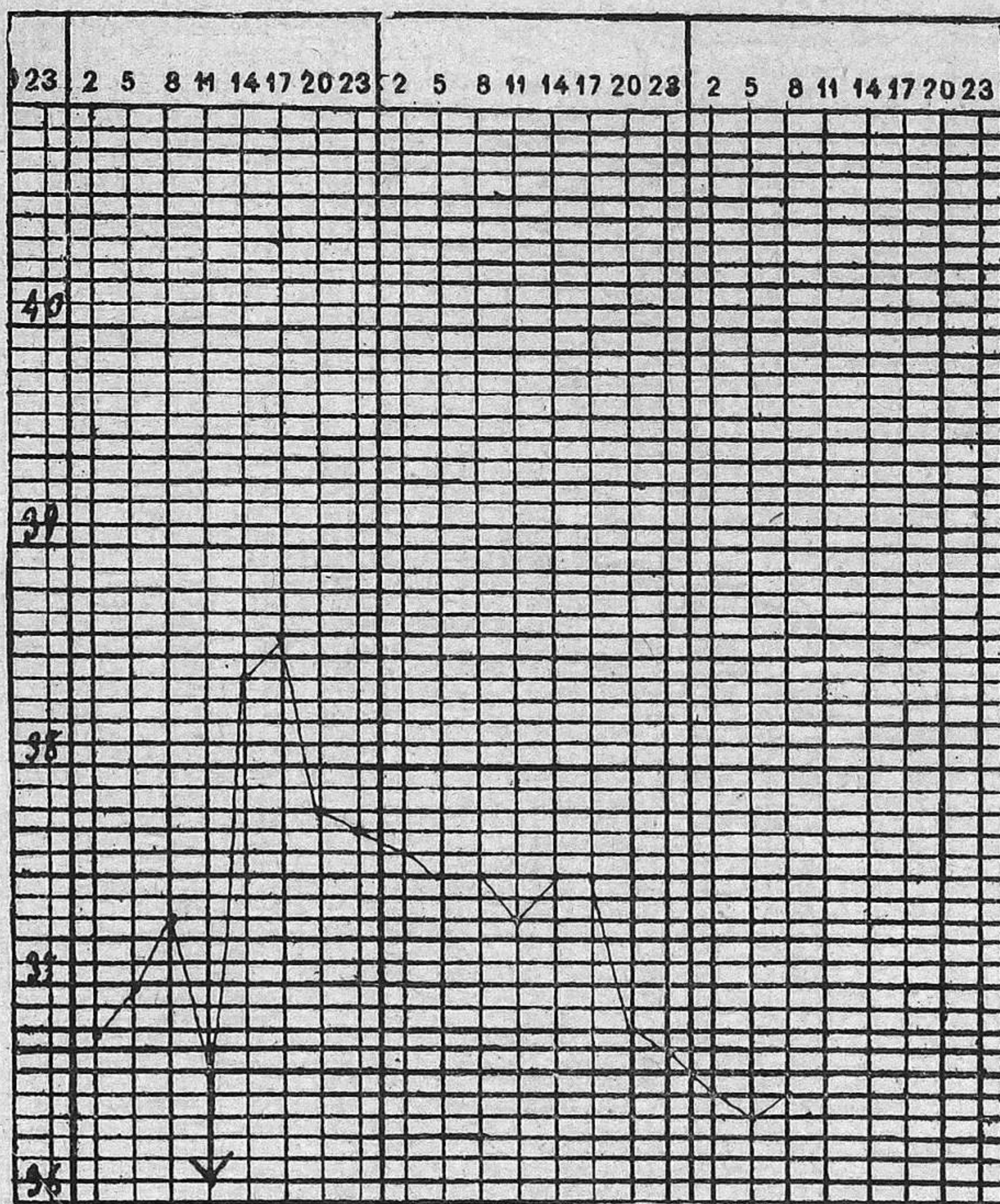
(1) Altri dati relativi alla vaccinazione anticolerica per via endovenosa si trovano nel nostro lavoro già ricordato. (*Progresso Medico*, n. 39, 1915).

I. B. Giacomo: Iniezione endovenosa di 1|1500 di ansa normale di vaccino antitifico (1 cmc.).

dubbio cui non bastava a dissipare, trattandosi di iniezioni endovenose, la concorde affermazione di *Castellani* e di altri autori che nelle vaccinazioni miste per via sottocutanea i disturbi di ordine locale e generale non riescono sensibilmente superiori a quelli delle vaccinazioni semplici.

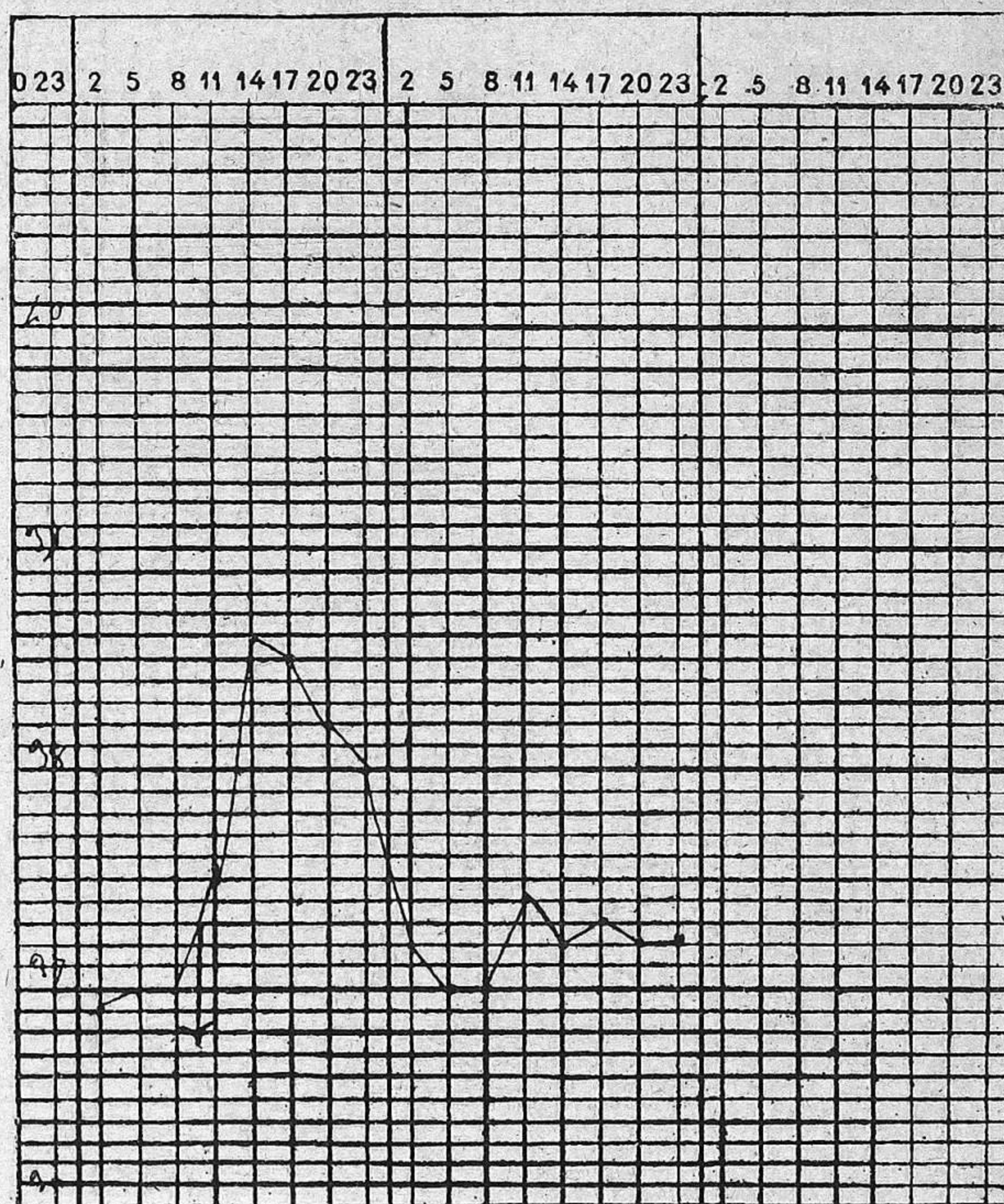
Ma l'esperienza ha dimostrato insussistenti i nostri timori, e, contro le più ragionevoli presunzioni teoriche, ha messo in luce nei vaccinati con due vaccini — ognuno dei quali è capace di determinare per sè delle evidenti, sebbene innocue, manifestazioni morbose — un tipo di reazione paradossa che merita d'esser conosciuto.

Alle dose da noi impiegata normalmente nella pratica delle

II. B. Alfredo: Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico (1 cmc.).

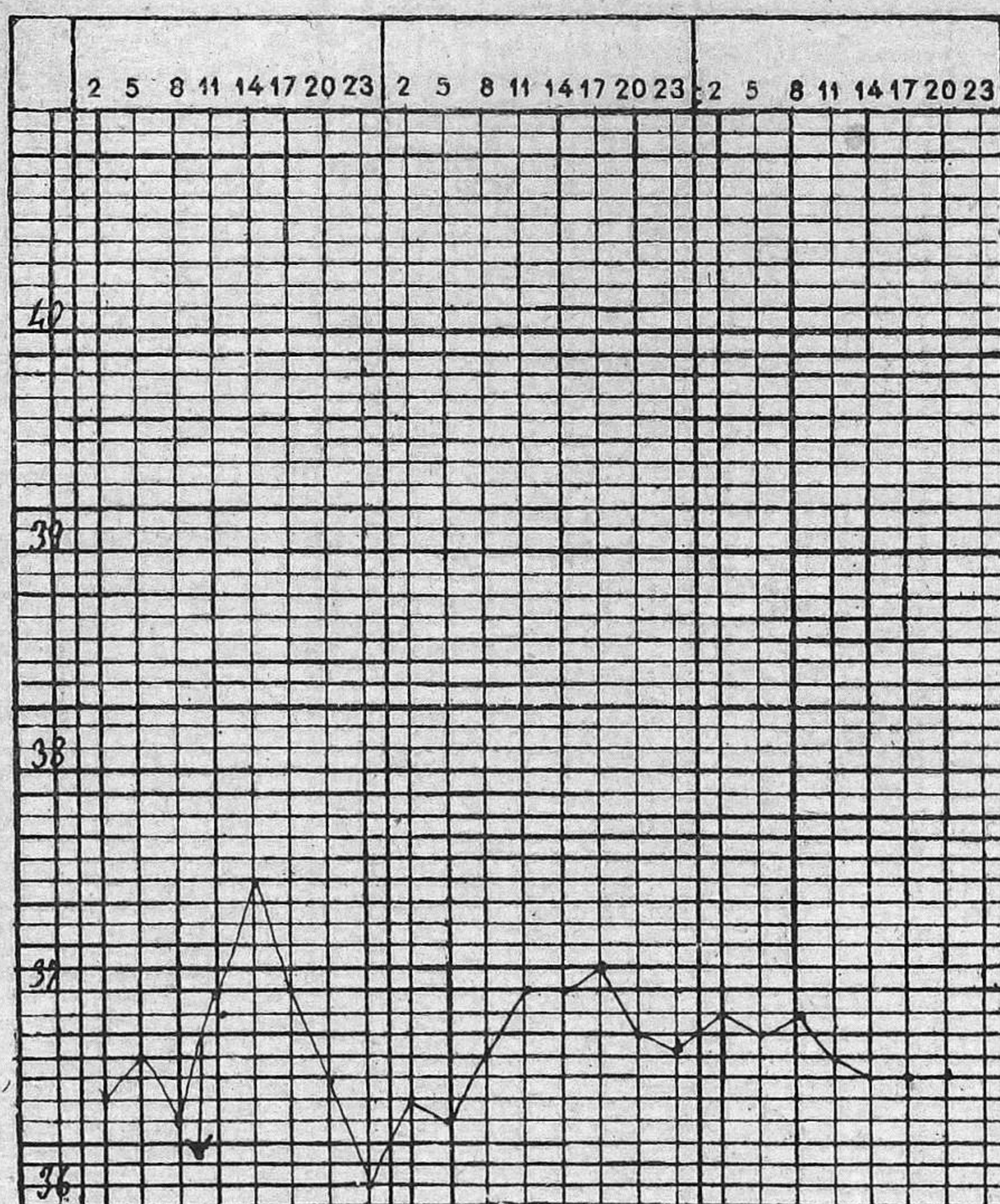
vaccinazioni endovenose semplici, sia antitifiche, sia anticoleriche, queste manifestazioni, la cui nota più saliente è fornita dalla reazione febbrile, possono considerarsi come costanti, per quanto individualmente variabili come intensità, e saranno illustrate in maniera più precisa e diffusa dal Dott. *Pieri*.

Per intanto ci basterà ricordare che per il vaccino antitifico la reazione febbrile, cui sono abitualmente proporzionali altri fenomeni d'ordine tossico (cefalea, malessere generale, ecc.), si inizia di solito dopo un periodo di latenza piuttosto lungo, di quattro-sei e perfino dodici ore, in cui la temperatura non subisce variazioni o variazioni minime in-

III. B. Umberto: Iniezione endovenosa di 1|15 di ansa normale di vaccino anticolerico (1 cmc.).

feriori ai 37°,5 (t. rettale); quindi la temperatura sale con diversa prontezza, ma di solito scalarmente, fino a raggiungere un massimo variabile da individuo a individuo, e che per lo più s'aggira attorno a 39°, per poi discendere per gradi fino alla norma. L'accesso febbrile non oltrepassa quasi mai le 24 ore. Le grafiche I e II esprimono i tipi più comuni di reazione termica, quali seguono all'iniezione endovenosa di una dose *optimum* di vaccino antitifico.

Generalmente più lieve e assai meno protratto si presenta l'accesso febbrile in seguito all'iniezione endovenosa di dosi normali di vaccino anticolerico, come risulta dalle curve III e IV, e costantemente più corto ne è il periodo di latenza,

IV. D. Carlo: Iniezione endovenosa di 1[10 di vaccino anticolerico (1 cmc.).

nel senso che il rialzo termico si inizia a breve distanza, di rado oltre due-tre ore, dell'iniezione e in brevissimo tempo raggiunge il suo acme.

In completo contrasto, come dicevamo, alla più logica delle aspettative, in seguito all'iniezione endovenosa e contemporanea delle stesse dosi di vaccino antitifico e anticolerico la reazione termica e le altre manifestazioni che alla febbre sono coordinate sono riuscite, in maniera pressochè costante, non già superiori, ma inferiori, come grado e durata, a quelle delle vaccinazioni semplici. Le curve V - VI - VII illustrano assai efficacemente le varie modalità di queste reazioni che alle volte sono pressochè nulle e altre volte di molto atte-

V. V. Andrea: Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico e di 1|15 di ansa normale di vaccino anticolerico (2 cmc.).

nuate, stabilendosi rapidamente, senza raggiungere quasi mai gradi elevati per esaurirsi con eguale rapidità nello spazio di poche ore.

In qualche caso ci fu dato osservare dopo la prima e lieve accensione febbrile una tenue e fugace riaccensione a distanza di 24 - 30 ore dalla iniezione, cosicchè la curva termica risultava costituita da due piccoli cicli separati da un lungo periodo di apiressia.

La notevole frequenza di questo comportamento esclude senz'altro che si tratti di coincidenze, che in altre parole, la tenuità dei fenomeni tossico-pirogeni che seguono alle vacci-

VI. C. Pietro: Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico e di 1|10 di ansa normale di vaccino anticolerico (2 cmc.).

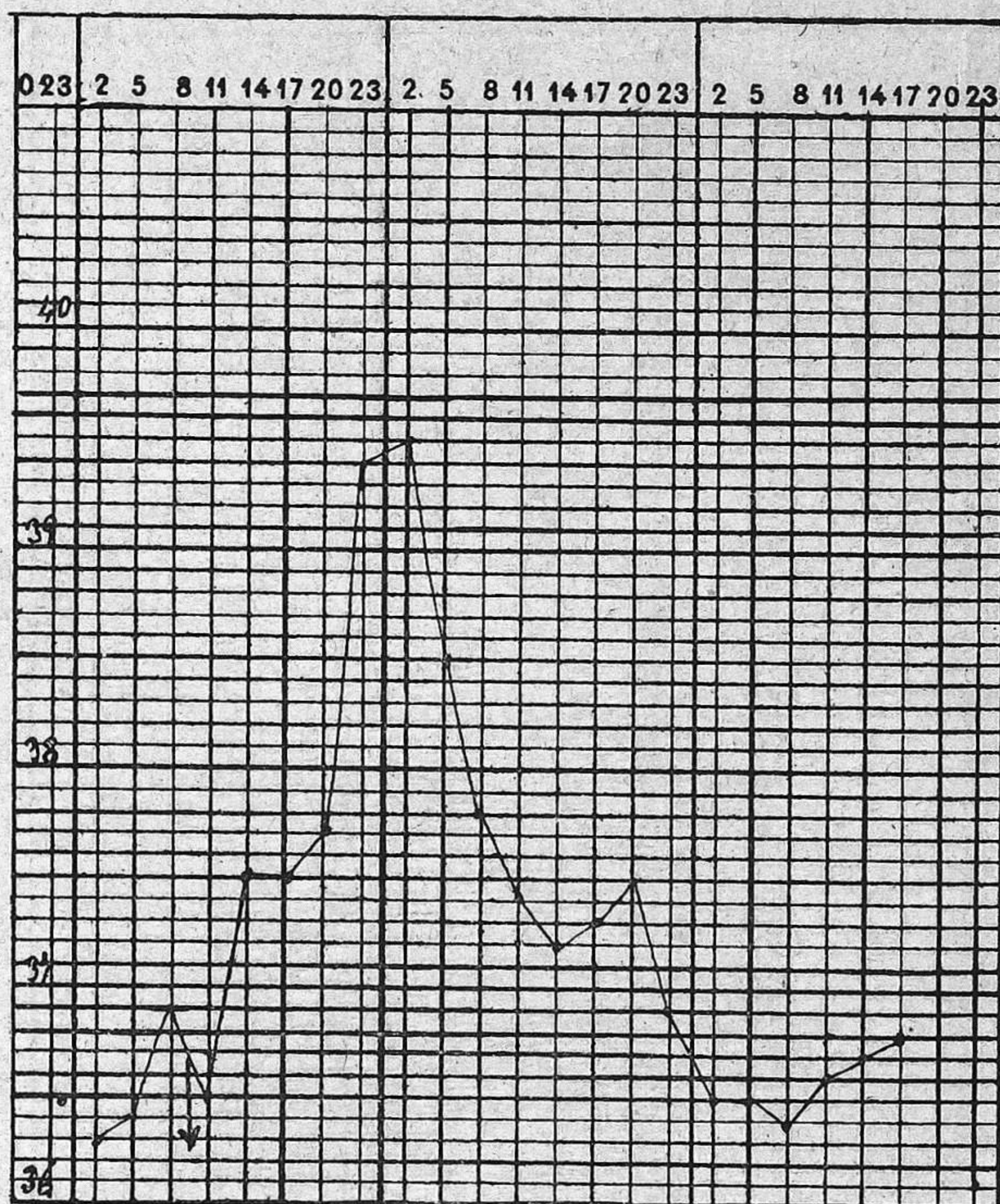
nazioni miste possa esser riferita a variazioni individuali di reazione, ciò che del resto è dimostrato anche dal fatto che l'inoculazione contemporanea di una dose normale di vaccino antitifico e di dosi subnormali di vaccino anticolerico importa abitualmente, siccome apparisce dalle curve VIII e IX, delle reazioni termiche corrispondenti e talora superiori, come durata, a quelle determinate dalle vaccinazioni semplici.

E nemmeno ci sembra che questo non prevedibile modo di reagire sia l'espressione del sommarsi dell'azione tossica dei due vaccini con effetto di relativa ipotermia, perchè alla tenuità della reazione ha corrisposto sempre nei nostri casi

VII. N. Girolamo: Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico e di 1|15 di ansa normale di vaccino anticolerico (2 cmc.).

un'insolita mitezza di manifestazioni morbose (cefalea, malessere, ecc.), e sopratutto perchè l'iniezione isolata di dosi assai superiori, per es. doppia, dell'uno o dell'altro vaccino si esplica in maniera pressochè costante con una reazione febbrile più intensa e più duratura.

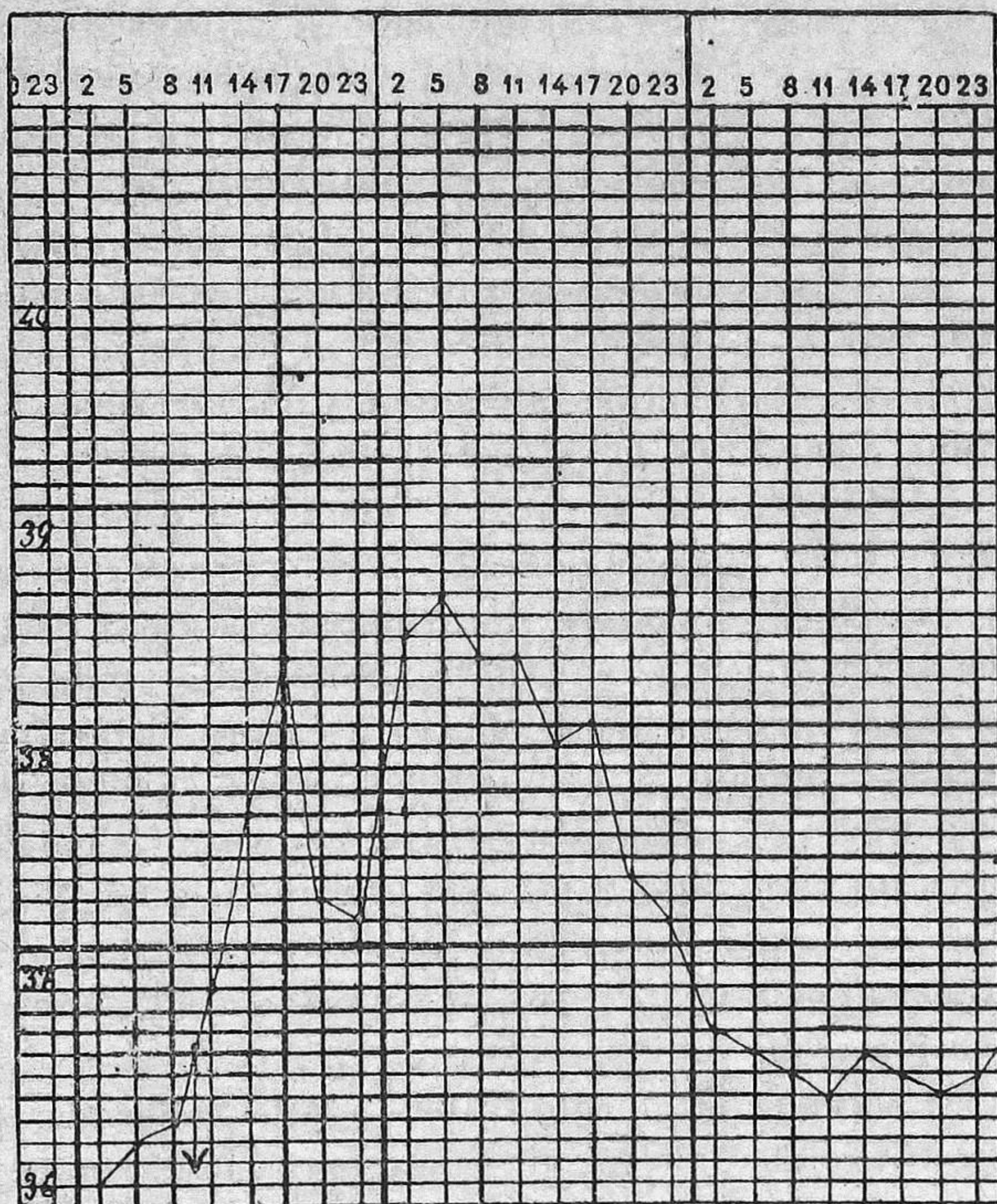
Si tratta adunque d'una vera e peculiare modalità di reazione, di una reazione paradossa, la cui natura e significato restano purtroppo oscuri.

Senza perderci in tentativi d'interpretazione affatto ipotetiche, noi ci limitiamo a rilevare il fenomeno, senza dubbio interessante, e a prospettare la possibilità ch'esso si ricolleghi

VIII. R. Enrico : Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico e di 1|50 di ansa normale di vaccino anticolerico (2 cmc.).

in qualche modo a un altro fenomeno biologico, messo in luce in questi ultimi tempi ed ugualmente oscuro nel suo intimo meccanismo.

Vogliamo alludere all'azione antitermica che diversi vaccini e, in genere, svariate sostanze pirogene sono capaci di esplicare, quando sieno inoculate per la via delle vene, nel tifo e in altre infezioni.

Il fenomeno non rientra certo nell'orbita delle manifestazioni immunitarie, mancando esso della caratteristica fondamentale di queste manifestazioni, la specificità.

Nel tifo infatti o, quanto meno, in un certo numero di

IX. C. Mario: Iniezione endovenosa di 1|1000 di ansa normale di vaccino antitifico e di 1|35 di ansa normale di vaccino anticolerico (2 cmc.).

casi di tifo, circa il 40-50 0|0, una caduta critica della temperatura, preceduta abitualmente da un transitorio rialzo termico, può seguire non soltanto all'iniezione endovenosa di vari tipi di vaccino antitifico — qual'è stata usata largamente in questi ultimi tempi, dopo i brillanti successi riferiti da *Ichikawa* (1), in ispecie da autori austro-ungarici ed anche in Italia [*Fagiuoli* (2) di *Cristina* (3)], — ma altresì all'inie-

(1) Zeitsch. f. Immunitätsforsch., O., Bd 23, H. 1, 1915.
(2) Morgagni (A) n. 10, 1915 e Riforma medica n. 14, 1916.
(3) Pediatria, n. 1, 1916.

zione endovenosa di bacterium coli (*R. Kraus* (1), *Decastello* (2), ecc.) o d'altri vaccini eterologhi (*Lucksch* (3), *Decastello*, ecc.) e perfino di preparati o derivati proteici, non batterici [*Lüdhe* (4), *Lucksch*, *Weichardt* (5)].

Nella stessa guisa agisce nel tifo — sia detto incidentalmente, perchè l'argomento merita d'essere svolto a parte — il nostro vaccino anticolerico il quale ci è apparso anzi, attraverso le osservazioni raccolte finora, particolarmente adatto per la sua dosabilità e la sua scarsa tossicità a questa forma di eterobatterioterapia, in quanto anch'esso è capace, alla dose di 1|15-1|10 di ansa normale, di determinare un rapido sfebbramento, che può esser durevole ed è seguito in questi casi da un manifesto attenuarsi e poscia dalla scomparsa di tutti gli altri fenomeni morbosi. D'altra parte, il vaccino antitifico può esplicare un'azione ugualmente favorevole nel paratifo (*Ichikawa*, *Fagiuoli*) ed anche altre infezioni, come le puerperali, sono suscettibili, per quanto risulta dalle esperienze di *R. Kraus* e de' suoi collaboratori (6), d'esser trattare cogli stessi benefici risultati colle iniezioni endovenose di bacterium coli.

Questi successi veramente brillanti della batterioterapia e dell'eterobatterioterapia per via endovenosa, in cui non è possibile riconoscere, come abbiamo visto, gli effetti di una vera e propria azione immunitaria, sono l'espressione d'un fenomeno altrettanto interessante quanto misterioso, ma, a parer nostro, come dicevamo, non senza analogie fondamentali coll'altro fenomeno più sopra descritto, per cui l'azione tossicopirogena propria alle proteine tifiche e coleriche può venire più o meno interamente neutralizzata dall'inoculazione simultanea di esse.

Qualunque sia del resto l'interpretazione dottrinale di

---

(1) Wien. klin Woch., n. 2, 1915.
(2) Wien. med. Woch, n. 26, 1915.
(3) Wien. klin. Woch., n. 26, 1915.
(4) Münch. med. Woch., n. 10, 1915.
(5) Münch. med. Woch., n. 45, 1915.
(6) Deut. med. Woch., n. 39, 1915.

questi fatti, non è chi non veda come la tenuità paradossale delle reazioni che seguono all'iniezione endovenosa e contemporanea dei due vaccini antitifico e anticolerico, non pregiudicando, come non pregiudica, la produzione dei rispettivi anticorpi, venga a costituire un altro non indifferente vantaggio, sotto l'aspetto pratico, delle vaccinazioni miste.

***

Quanto agli effetti immunitari delle vaccinazioni miste, essi possono dedursi, come abbiamo detto, dall'azione antigena esercitata dai due vaccini.

In tutti i casi, siccome appare dalla tabella III, fu determinato il potere agglutinante col classico metodo macroscopico, emulsionando un'ansa normale di patina fresca di tifo o di colera in un costante volume di diluizioni crescenti di siero inattivato e in una terza parte dei medesimi — e precisamente in quelli contrassegnati coi numeri 9, 11, 16, 18, 19, 20 — fu stabilito anche il potere batteriolitico col classico metodo di *Pfeiffer*.

Per ognuno di questi sieri, cioè, è stato saggiato separatamente il potere batteriolitico di fronte agli stessi ceppi di tifo e di colera, usati per la preparazione dei vaccini e portati, mercè successivi passaggi in cavie, alla virulenza di circa 1/10 di ansa normale (morte delle cavie in meno di 24 ore), adoperando per ogni siero immune solo le dosi di 0.005 e di 0.001, che mescolate (volume complessivo 1 cmc.) con 10 dosi normali (un'ansa) di tifo e rispettivamente di colera venivano inoculate nel peritoneo di cavie di peso oscillante fra i 170 e 255 gr.

I valori contenuti nella tabella III, come i valori batteriolitici, si riferiscono quasi tutti al siero raccolto in IX giornata dalla vaccinazione, vale a dire ad un periodo che non coincide abitualmente, come risulta dalle curve raccolte in proposito dal Dottor *Pieri*, col massimo di produzione d'anticorpi, che è d'ordinario alquanto più tardivo.

Tabella III.

Vaccinazioni Miste.

N.	Indicazioni personali	Dosi di vaccino tifo	colera	Titolo agglutinante tifo	colera
1.	R. Enrico	1/1000	1/50	1 : 600	1 : 100
2.	N. Domenico	1/1000	1/35	> 1 : 1000	1 : 50
3.	C. Mario	1/1000	1/35	1 : 100	1 : 100
4.	R. Filippo	1/1000	1/25	1 : 600	1 : 100
5.	S. Luigi	1/1000	1/25	1 : 400	1 : 200
6.	G. Edoardo	1/1000	1/25	> 1 : 1000	1 : 600
7.	A. Alessandro	1/1500	1/15	1 : 800	1 : 600
8.	P. Cesare	1/1500	1/15	1 : 600	1 : 1000
9.	C. Tommaso	1/1500	1/15	> 1 : 1000	1 : 1000
10.	De S. Ernesto	1/1500	1/15	1 : 200	1 : 100
11.	S. Pasquale	1/1000	1/15	1 : 400	1 : 400
12.	V. Andrea	1/1000	1/15	1 : 400	1 : 600
13.	A. Luigi	1/1000	1/15	1 : 200	1 : 200
14.	R. Giovanni	1/1000	1/15	1 : 400	1 : 200
15.	N. Girolamo	1/1000	1/15	1 : 200	1 : 200
16.	T. Giuseppe	1/1000	1/15	1 : 600	1 : 200
17.	S. Vittorio	1/1000	1/15	1 : 1000	1 : 600
18.	G. Vittorio	1/1000	1/15	> 1 : 1000	1 : 1000
19.	C. Pietro	1/1000	1/10	> 1 : 1000	1 : 400
20.	R. Ester	1/1000	1/10	1 : 600	1 : 400

Comunque, a otto giorni di distanza dall'unica iniezione endovenosa, il sangue è già ricco d'anticorpi e la tabella III dimostra chiaramente come la contemporanea introduzione nelle vene dei due vaccini sia seguita da una vivace produzione di agglutinine per entrambe le specie batteriche, che, per quanto soggetta a variazioni individuali non indifferenti, corrisponde in complesso assai da vicino ai risultati forniti dalle rispettive vaccinazioni semplici. Produzione cioè generalmente più elevata e meno soggetta a oscillazioni individuali per il tifo, produzione spesso meno intensa e più variabile per il colera, così come avviene appunto nelle corrispondenti vaccinazioni semplici, ma pur quasi sempre superiore

e più costante di quella determinata, nella pratica delle comuni vaccinazioni sottocutanee, da una o più iniezioni di dosi notevolmente superiori di vibrioni colerici.

Quanto alla prova di *Pfeiffer*, in tutti i casi in cui fu ricercato, il potere batteriolitico, di fronte al colera è riuscito superiore a 0,001, fatta eccezione del caso 16, in cui esso risultò di 0,005-0,001. Di fronte al tifo, risultati presso a poco uguali: in 4 casi valore batteriolitico superiore a 0,001; in 2 (11 e 16) compreso fra 0,005 (cavie sopravissute) e 0,001 (morte delle cavie).

Anche nei riguardi adunque delle batteriolisine, e per quanto è possibile dedurre da queste certo non molto numerose ricerche, gli effetti della vaccinazione mista per via endovenosa non potrebbero essere più lusinghieri.

Le conclusioni sono quindi ovvie.

In accordo con quanto le esperienze delle comuni vaccinazioni miste han dimostrato, la simultanea inoculazione nelle vene di vaccino antitifico e anticolerico non disturba in maniera apprezzabile le reazioni difensive dell'organismo, le quali si svolgono colle stesse modalità, nella stessa misura e collo stesso ritmo che in seguito all'iniezione endovenosa di un solo vaccino.

Il che vuol dire che anche le vaccinazioni miste sono suscettibili di fruire della via endovenosa cogli stessi vantaggi che spettano a questa via nel campo delle vaccinazioni semplici, vantaggi di vario ordine, su cui anche di recente *C. Moreschi* ha richiamato l'attenzione all'VIII Congresso della Società Italiana per il Progresso delle Scienze (Roma, 1-6 marzo 1916), e troppo noti ormai perchè valga la pena d'insistervi.

Potremo aggiungere che, ove le nostre osservazioni trovino conferma, la vaccinazione mista per via endovenosa offre in più, in confronto delle vaccinazioni endovenose semplici, il pregio di una più scarsa reazione tossico-pirogena di quella sostenuta dai singoli vaccini, specie del vaccino antitifico, pregio non indifferente nella pratica e che potrebbe eventualmente costituire il punto di partenza di altre applicazioni.

In attesa dunque che dalla grande e lunga esperienza di questa guerra ci sieno forniti dei sicuri elementi di giudizio

sul valore delle comuni vaccinazioni preventive, ci sembra legittimo il voto che anche le vaccinazioni endovenose, semplici e miste, possano trovare in una più larga e ben condotta applicazione la sanzione di quell'efficacia che ad esse per intanto è riconosciuta concordemente dalle ricerche biologiche.

1° Aprile 1916.